

えて S100 $\beta$  を発現する事が明らかになり、CD44 はアストロサイト系譜の細胞に発現している事が示唆された。さらに *in vivo* で CD44 発現細胞が分化する細胞系譜を明らかにするため、FACS により P3 EGFP マウス小脳より CD44 発現細胞を回収し、P3 wild type マウス小脳へ移植した。移植された CD44 発現細胞は、アストロサイトのみならず、オリゴデンドロサイト、ニューロンへ分化した。そこで、小脳発生初期に神経幹/前駆細胞が CD44 を発現しているか検討するため、P3 小脳の CD44 発現細胞を回収し neurosphere assay をおこなったところ、CD44 陽性細胞の一部は neurosphere を形成し、その neurosphere は多分化能を持つ事が示された。以上の結果より小脳発生初期には CD44 発現細胞はアストロサイト系譜の細胞に加えて、神経幹/前駆細胞をも含んでいる可能性が示唆された。今後は、発生期小脳における CD44 発現細胞のさらに詳細な分布解析をおこない、CD44 発現細胞の存在意義を明らかにしようと考えている。

#### 4. CIN85の機能欠損はドーパミン受容体のエンドサイトーシスを抑制し多動を引き起こす

下川 哲昭, 鯉淵 典之

(群馬大院・医・応用生理学)

CIN85 (Cbl-interacting protein of 85 kDa) は RING 型のユビキチンリガーゼとして機能する Cbl と相互作用を持つアダプター蛋白質として同定された。我々はこの分子の個体における生理的意義を明らかにする目的で CIN85 ノックアウトマウス (CIN85 KO) を作製した。このマウスは行動学的解析 (総移動量, 移動速度, 折り返し数, 新規環境探索度等) のほぼ全ての項目において、野生型に比べて有意な行動量の上昇を示し表現型が「多動」であると認められた。ドーパミン及びその受容体の量的, 質的変化が「多動」の原因の一つとされる。我々はこのマウスの黒質-線条体におけるドーパミンシグナルの機序を調べた。線条体初代培養細胞においてドーパミン刺激後、膜表面に存在するドーパミン受容体は野生型由来で約 45%, CIN85 KO では 80%であった。複数のドーパミン受容体アゴニスト/アンタゴニストを用いた解析においてもドーパミン受容体の細胞内へのインターナリゼーションは野生型に比べ CIN85 KO では有意に減少していた。これらの結果は CIN85 という膜受容体の発現を制御する遺伝子の機能欠損がドーパミン受容体のエンドサイトーシスの異常を誘起し多動症を引き起こすという新たな発症メカニズムを示している。ヒト CIN85 遺伝子は X 染色体短腕に存在し、しかも注意欠陥多動性障害 (ADHD) は女兒に比べて圧倒的に男児に多いことを考え合わせると、この遺伝子の解析が多動症の疾患原因の

解明につながる可能性がある。さらに CIN85 はヒト X 連鎖精神遅滞に関与する Oligophrenin-1 や scaffold protein である PSD-95 と樹状突起棘 (dendritic spine) で共存していた。CIN85 は X 連鎖精神疾患や、樹状突起棘の形成にも関与している可能性が強く示唆された。

#### 5. アストロサイト傷害の組織学的指標としての corpora amylacea 貪食像：視神経脊髄炎剖検例 9 例における検討

鈴木 文,<sup>1</sup> 横尾 英明,<sup>1</sup> 柿田 明美<sup>2</sup>

高橋 均,<sup>2</sup> 針谷 康夫,<sup>3</sup> 伊古田勇人<sup>1</sup>

中里 洋一<sup>1</sup>

(1 群馬大院・医・病態病理学)

(2 新潟大学脳研究所病理学分野)

(3 前橋赤十字病院神経内科)

【背景】 視神経脊髄炎 (NMO) は、アクアポリン 4 (AQP4) を標的とした自己抗体がアストロサイトを傷害し、二次的に脱髄をきたすアストロサイト病との見方が有力となりつつある。我々は、マクロファージによる corpora amylacea (CA) の貪食像が、病変部に局限して出現した NMO spectrum disorder の一部検例を経験した。その中で、CA はアストロサイト内構造物であることから、CA 貪食像がアストロサイト傷害の形態学的指標となりうる可能性を考えた。今回は検索症例を増やして、NMO における CA の動態を解析し、仮説の検証を試みた。【材料と方法】 NMO 剖検例 9 例 (M:F=5:4, 47-80 歳, 病期期間 1 か月-40 年) の視神経, 延髄, 脊髄を対象とし、HE, KB, PAS, AQP4, GFAP, MBP, CD68 染色を行った。計 57 ケ所の病変部位を同定し、Misu らの方法 (Brain, 2007) に従ってパターン分類した。CA 貪食像の有無と程度を各病変において評価した。【結果】 CA 貪食像は 8/9 例, 42/57 ケ所の病変に見られた。貪食像の出現が特に多い病変は活動性 (パターン C, D) であり、慢性～陳旧性病変 (パターン E, F) では少数ないし欠如し、CA の分布数自体も著しく減少・消失していた。一方、非病変部に CA 貪食像は見られなかった。貪食された CA は、古い病変ほど小型化していた。【考察】 病変の時相の異なる 9 例の NMO を用いた今回の解析結果より、NMO 病変部ではアストロサイトがまず傷害され、次にアストロサイト内に存在する CA が細胞外に放出された後、マクロファージが CA を貪食、消化し、病変内から一掃していることが示唆された。NMO 病変部における CA 貪食像はこれら一連の病変の進行過程を捉えたものと思われ、アストロサイト傷害の新たな組織学的指標となりうると考えられる。